





# 中華民國經濟部智慧財產局

INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE MINISTRY OF ECONOMIC AFFAIRS REPUBLIC OF CHINA

茲證明所附文件,係本局存檔中原申請案的副本,正確無訛, 其申請資料如下:

This is to certify that annexed is a true copy from the records of this office of the application as originally filed which is identified hereunder:

西元 2003 年 01 月 23 日 申 請 Application Date

請 案 號 092101484

Application No.

國立中央大學 申

Applicant(s)

局 Director General









Issue Date

發文字號:

Serial No.

09220734470





申請日期:	IPC分類	ľ
申請案號:		

(以上各欄)	由本局填電	發明專利說明書
_	中文	一種高靈敏度表面電漿共振感測器
、 發明名稱	英文	
	姓 名 (中文)	1. 陳顯禎 2. 林俊佑 3. 簡汎清
二 發明人 (共8人)	姓 名 (英文)	1. Shean-Jen Chen 2. 3.
	國 籍 (中英文)	1. 中華民國 TW 2. 中華民國 TW 3. 中華民國 TW
	住居所(中文)	1. 桃園縣中壢市過嶺里8鄰過嶺40之68號 2. 台中縣沙鹿鎮鹿峰里6鄰星河路503號 3. 桃園縣桃園市建國東路12巷35弄7之一號
	住居所 (英 文)	1. 2. 3.
	名稱或 姓 名 (中文)	1. 國立中央大學
	名稱或 姓 名 (英文)	1.National Central University
三、 申請人 (共1人)	國 籍 (中英文)	1. 中華民國 TW
	住居所 (營業所) (中 文)	1. 桃園縣中壢市五權里中大路三○○號 (本地址與前向貴局申請者不同)
	住居所 (營業所) (英 文)	1. No. 300 Jung-Da Rd, Jung-Li City , Taouan , Taiwan 320
	代表人(中文)	1. 劉兆漢
	代表人(英文)	1.
		J. D. T. PRINCE LANDERS BULLET OF CHICA WILLIAM

申請案號:	申請日期:	IPC分類	
	申請案號:		

(以上各欄)	由本局填	發明專利說明書
	中文	
發明名稱	英文	
二 發明人 (共8人)	姓 名 (中文)	4. 黄崑財 5. 胡文品 6. 陳文逸
	姓 名 (英文)	4. 5. 6.
	國 籍 (中英文)	4. 中華民國 TW 5. 中華民國 TW 6. 中華民國 TW
	住居所 (中 文)	4. 高雄縣鳳山市新強路391號 5. 高雄縣旗山鎮三協里三和巷36之6號 6. 桃園縣中壢市五權里中大新村61號
	住居所 (英 文)	4. 5. 6.
	名稱或 姓 名 (中文)	
三、 申請人 (共1人)	名稱或 姓 名 (英文)	
	國籍(中英文)	
	住居所 (營業所) (中 文)	
	住居所 (營業所) (英 文)	
	代表人(中文)	
	代表人(英文)	



申請日期:	IPC分類
申請案號:	

(以上各欄)	由本局填電	發明專利說明書
	中文	
發明名稱	英文	,
	姓 名(中文)	7. 李冠卿 8. 李文獻
÷	姓 名 (英文)	7. 8.
發明人(共8人)	國 籍 (中英文)	7. 中華民國 TW 8. 中華民國 TW
	住居所(中文)	7. 桃園縣中壢市內厝里1鄰三友新村22號 8. 桃園縣中壢市內厝里大亨街805號5樓
	住居所 (英 文)	7. 8.
	名稱或 姓 名 (中文)	
	名稱或 姓 名 (英文)	
゠	國籍(中英文)	
申請人(共1人)	(中央文) 住居所 (營業所) (中 文)	
	住居所 (營業所) (英 文)	
	代表人 (中文)	
	代表人 (英文)	



# 四、中文發明摘要 (發明名稱:一種高盘敏度表面電漿共振感測器)

伍、(一)、本案代表圖為:第<u>一</u>圖 (二)、本案代表圖之元件代表符號簡單說明:

1 入射光源

2 稜鏡

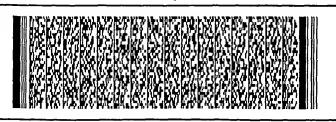
3 金屬層

4 金屬奈米顆粒層

5 光偵測器

6 半導體雷射陣列

陸、英文發明摘要 (發明名稱:)



# 四、中文發明摘要 (發明名稱:一種高靈敏度表面電漿共振感測器)

7 偏極片

- 8 半波片
- 9 Wollaston分光稜鏡
   10線性陣列光二極體

   11線性陣列光二極體
   12自組單分子層

   13配位體或探針
   14待測物質

陸、英文發明摘要 (發明名稱:)



一、本案已向			
國家(地區)申請專利	申請日期	案號	主張專利法第二十四條第一項優先權
•			
·	·		
- C - 75 to 41 \ \			
二、□主張專利法第二十	五條之一第一項優	先權:	
申請案號:			•
日期:	•		
三、主張本案係符合專利;	法第二十條第一項[	]第一款但書或	□第二款但書規定之期間
日期:			
四、□有關微生物已寄存為	於國外:		
寄存國家: 寄存機構:			
奇仔機構: 寄存日期:			
寄存號碼:			
□有關微生物已寄存为 寄存機構:	令國內(本局所指定	之寄存機構):	
寄存日期:			
寄存號碼:			
□熟習該項技術者易力	《獲得,不須寄存。		
<b>联络数据数据</b>			•

#### 五、發明說明(1)

# 發明所屬之技術領域

本發明是關於一種表面電漿共振 (Surface Plasmon Resonance, SPR ) 感測器,特別是關於一種奈米粒子表面電漿共振之高靈敏度感測器。

# 先前技術

表面電漿共振的現象指的是,當光束以某一固定入射角入射於金屬表面時,光偵測器檢測到的反射光強度會接近零,也就是金屬膜的反射率近於零,未反射的光將沿著平行界面方向以一定的速度傳播,激發金屬的表面電漿共振,此即為全反射衰逝法(Attenuated Total Reflection,ATR)。

表面電漿共振感測器係利用上述表面電漿共振之現象所製成的感測器,其方法是在稜鏡表面鍍上一層金(或銀)薄膜,將待測物質的配位體(Ligand)固定或吸附在此金屬薄膜表面上,當此配位體與待測物質相結合時,表面電漿的現象會發生改變,且此種變化可反應出配位體與待測物質的結合狀態,由此可偵測出待測物質及其與配位體之結合狀態。

因為表面電漿共振感測器具有高靈敏度、無須對待測分子做任何標記(Labeling Free)、可即時地分析分子間的交互作用、偵測速度快、可定量、並可大量平行篩檢等





#### 五、發明說明 (2)

種種優點,因此對於生物分子的偵測上,已有廣泛的應用。實際上的應用如偵測抗原與抗體間、酵素與基質間、激素與受體間、以及核酸與核酸等分子間之反應,也可與生物, 晶片配合,建立新藥篩選平台。此外,表面電漿共振感測器也可應用於環境工程,如氣體檢測、化學物質檢測、廢水檢測、污染監控等方面。

習知的 Kretschmann組態的表面電漿共振感測器,係在一稜鏡表面鍍上一金屬薄層,以稜鏡-金屬薄膜-待測物介質(空氣或水溶液)的系統測定待測物質。此裝置之靈敏度有限,且其只能觀測到電場振盪方向平行於入射面的TM(Transverse-Magnetic)光波之強度變化情形。

另外, Salamon等 人於 US5,991,488中揭示一種改良式的波導耦合 (Coupled Plasmon-Waveguide

Resonance, CPWR)表面電漿共振感測器,藉由在金屬薄層與待測物介質間加上一層介電物質層,其可提高靈敏度,增強光譜分析能力,並且可以吸附或固定化待測物的配體,使此種感測器的應用更廣泛。此外,結合波導耦合之多層膜 Long-Range SPR(LRSPR)設計,不但可同時檢測到TM及 TE(Transverse Eelectric)之光波變化,且可使吸收譜線窄化,量測更加敏銳,進一步提高感測器之解析力及靈敏度。但是,對於測定濃度很的待測物而言數,因數度不能感測器為例,其值測極限約為 1pg/mm²的生物分子表面覆蓋度,在此限制下,難以值測更低濃度之生物分子





五、發明說明(3)

的交互作用情形。

為了更進一步強化金屬薄層表面的拉曼散射(Surface Enhanced Raman Scattering , SERS )以改進表面電漿共振感測器的靈敏度 , Natan與 Baker於 US6,242,264中揭示一種自組金屬膠體單分子層 (Self-Assembled Metal Colloid Monolayer),其係將含有活性羥基 (Hydroxyl)或氧化物 (Oxide)等官能基的基板 (如玻璃、金屬等)與有機矽烷 (Organosilane)反應 ,再浸入含有奈米金屬顆粒膠體之溶液中以形成自組金屬膠體單分子層 ,藉此強化拉曼散射,但是此種方式需重覆浸入含有奈米金屬顆粒膠體之溶液,一方面製程繁複,另一方面較不易控制膜厚。

因此,若能建構一種更靈敏且製造方法簡單之表面電 漿共振感測器,一方面能擴展應用領域,偵測更微量的待 測物,另方面,則能簡化製程,進一步降低成本。

# 發明內容

本發明的目的係提供一種高靈敏度的表面電漿共振感測器,其係藉由一金屬奈米顆粒層,增加並強化表面電漿共振感測器的表面電磁輻射現象,使得表面電漿共振感測器的偵測靈敏度大幅提昇。

本發明的另一目的係提供一種簡單的製造程序,以製造上述之高靈敏度的表面電漿共振感測器。本發明係藉由共濺鍍(Co-Sputerring)的方式,可於表面電漿共振感測





### 五、發明說明 (4)

器中建置金屬奈米顆粒層,此方式具有操作簡便,易於控制膜厚,並且適於工業化量產等優點。

本發明之高靈敏度表面電漿共振感測器係至少由一入射光源,一稜鏡,一相鄰於稜鏡之金屬層,一相鄰於該金屬層之金屬奈米顆粒層,以及至少一偵測反射光之光偵測器所組成。

經由上述方式所建置之金屬奈米顆粒層,其可激發表面電漿共振的效應,強化電磁輻射效應而提升表面電漿感測器的靈敏度。此外,金屬奈米顆粒層可能會使吸收光譜變寬而影響解析度,此時可佐以介電物質層的搭配,窄化





# 五、發明說明 (5)

因金屬奈米顆粒層所造成的吸收光譜變寬的現象,進一步提升表面電漿共振感測器的偵測解析度。

再者,可於前述金屬奈米顆粒層之上,再建置一自組單分子層(Self Assembled Monolayer, SAM),此自組單分子層可依使用者的實際需求,提供各種不同的官能基或分子,使待測物質的配位體或探針(Probe)易於固定或吸附在感測器表面,並以此偵測符測物質。

此外,可於表面電漿感測器的入射光源部分,利用不同的偏振光來激發物質的各種振動或轉動模態,藉由偏振方向的不同來加強某些模態而抑制其他模態的激發,此種做法可進一步降低雜訊,提高訊噪比。

另外,於光偵測器的部分,可設計成同時檢測出TM及 TE光波之表面電漿共振及光干涉現象,如此也可有效地將被放大背景雜訊加以濾除,以提高量測的精準度。

以下將以具體實施例進一步說明本發明,下述實施例係用以闡明本發明,並非用以限定本發明之範圍,任何熟習此技藝者,在不脫離本發明之精神和範圍內,當可做些許更動與潤飾,因此本發明之保護範圍當視後附之申請專利範圍所界定者為準。

# 實施方式

為便於說明本發明,本說明書中之第一、二及六圖:非依比例繪製,其他進一步之說明如下述。





#### 五、發明說明 (6)

[實施例1]本發明之高靈敏度表面電漿共振感測器

第一圖所示為本發明之一種實施方式,其係由一入射光源(1)、一稜鏡(2)、一金屬層(3)、一金屬奈米顆粒層(4)、以及一光偵測器(5)所組成。

本實施例之實施方式係先將稜鏡(2)表面建置一層金屬層(3),並控制其膜厚約為50nm左右。較佳的方式是使用 RF 磁控管濺鍍方式,其能較為精確地控制金屬層(3)的膜厚。除了利用 RF 磁控管濺鍍外,也可利用一般的金屬屬 (3)的材料,除了使用金之外,也可選擇銀為材料。 之後,在金屬層(3)表面,建置一層約1-50nm的金屬奈米顆粒層(4)。較佳的的方式是利用 RF 磁控管共濺鍍方式, 利用介電物質與作為金屬奈米顆粒層之金屬層(3)上而形成金屬奈米顆粒層(4)。此外,也可將含有金屬奈米顆粒 同分子聚合物)溶液,利用旋轉鍍膜(Spin Coating)的方式成膜於金屬層之上。至於金屬奈米顆粒層(4)的材料,可選擇金、銀或是白金。此金屬奈米顆粒層(4)的材料,可選擇金、銀或是白金。此金屬奈米顆粒層(4)所含之金屬奈米顆粒約為1-50nm左右。

入射光源的部分,除了可使用一般的雷射光束,也可利用如第二圖所示之方式,由一組半導體雷射陣列(Laser Diode Array)(6)同時發出多束雷射光,並且經由偏極片





#### 五、發明說明 (7)

(Polarizer)(7)及半波片(Half-Wave Plate)(8)來調整光束之偏振性分量,再定速旋轉該半波片(8)之平台,並使光入射於該稜鏡(2)。此方式係藉由不同的偏振光來激發物質的各種振動或轉動模態,利用偏振方向的不同來加強某些模態而抑制其他模態的激發,如此可進一步降低雜訊,提高訊噪比。

至於光偵測器(5)的部分,可使用普通商用的光二極體(Photodiode)或 CCD(Charge Coupled Device)偵測器,也可如第二圖所示,利用 Wollaston分光稜鏡(Wollaston Prism)(9),將反射光分為兩道偏振性垂直之 TM和 TE光波,最後由線性陣列光二極體(Linear Array Photodiode)(10, 11)同步接收反射光,利用角度詢問方式及不同的受體陣列,可以快速且同步分析出多組資訊。利用同步量測兩道偏振性垂直光束,可有效地將被放大的背景雜訊加以濾除,並藉以提高量測的精準度。

# 〔實施例2〕金屬奈米顆粒層之強化拉曼散射光譜

層疊不同組態結構之銀層、銀奈米顆粒層或單一結晶層(Monolayer of Crystal Violet),再測定其拉曼散射光譜之強度。其個別組態結構如下所示:

A: 稜鏡(玻璃), 金屬層(銀層), 金屬奈米顆粒層(銀奈米顆粒層), 單一結晶層。

B: 稜鏡(玻璃), 金屬奈米顆粒層(銀奈米顆粒層), 單一





#### 五、發明說明 (8)

結晶層。

C: 稜鏡(玻璃), 金屬層(銀層), 單一結晶層, 金屬奈米顆粒層(銀奈米顆粒層)。

D: 稜鏡(玻璃), 金屬層(銀層), 單一結晶層。

其結果如第三圖所示。與不含銀奈米顆粒層之組態結構相比,含有銀奈米顆粒層之組態結構A、B、C均有強化電磁輻射的效應,其強化效果可達數十倍。由此可印證,金屬奈米顆粒層確有大幅強化電磁輻射的效應,將金屬奈米顆粒層運用於表面電漿感測器的建構上,將可大幅提昇表面電漿感測器的靈敏度。

〔實施例3〕不同膜層結構表面電漿感測器之比較

依照〔實施例 1〕所述在稜鏡上建構膜層的方式,分別建構不同膜層結構的表面電漿感測器,其個別之膜層結構如下所示:

A: 稜鏡(玻璃), 金屬層(金層)。

B: 稜鏡(玻璃), 金屬層(金層), 介電物質層(二氧化矽層)。

C: 稜鏡(玻璃), 金屬層(金層), 金屬奈米顆粒層(金奈米顆粒層)。

D: 稜鏡(玻璃), 金屬層(金層), 金屬奈米顆粒層(金奈米顆粒層), 介電物質層(二氧化矽層)。

依照上述建構不同膜層結構的表面電漿感測器後,以



#### 五、發明說明 (9)

水為待測樣品,使待測樣品流經各表面電漿感測器的表面,並測定其反射率。第四圖為入射光探測角度對表面電漿感測器之反射率的光譜曲線圖,結果顯示,金屬奈米顆粒層雖有大幅強化電磁輻射的效應(請參見〔實施例2〕),但是該層會使光譜曲線變寬而影響解析度(如線 C所示),若於膜層結構 C上加上一層介電物質層,將窄化變寬的光譜曲線(如線 D所示),而提升表面電漿共振感測器的偵測解析度。

〔實施例 4〕以本發明之高靈敏度表面電漿共振感測器測 定氣體

依照〔實施例 1〕所述之建構膜層方式,分別建構習知之表面電漿共振感測器 (A)及本發明之高靈敏度表面電漿共振感測器 (B),個別之膜層結構如下所示:

A: 稜鏡(玻璃), 金屬層(金層)

B: 稜鏡(玻璃), 金屬層(金層), 金屬奈米顆粒層(金奈米顆粒層)

依照上述建構不同膜層結構的表面電漿感測器後,在某一段測試時間內,將兩種測試氣體氫氣(Argon, Ar)及氦氣(Nitrogen, N2)以切換取代方式,分別流經上述之二表面電漿共振感測器表面。第五圖係於測試後,依據時間對表面電漿共振偏移角度作圖,結果顯示,本發明之表面電漿共振感測器對二種受測氣體之鑑別性,較習知表面





五、發明說明 (10)

電漿共振感測器高出許多。對於氦氣的訊號而言,本發明感測器所得之表面電漿共振偏移角度高出習知表面電漿共振感測器三倍以上。由此可見,本發明可應用於氣體的測定,並且較習知之表面電漿共振感測器更為靈敏。

[實施例5]利用本發明膜層結構建置之生物感測器

第六圖所示為利用本發明之膜層結構建置生物感測器之示意圖。依照[實施例1]所述之膜層建置方式,在稜鏡(2)上依次建置金屬層(3)以及金屬奈米顆粒層(4)。之後,再建置一自組單分子層(Self Assembled Monolayer, SAM)(12)。而後,將待測物質的配位體或探針(Probe)(13)固定化或吸附於該自組單分子層(12)之上,即可以此偵測待測物質(14)。

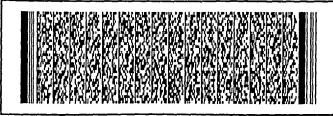
該自組單分子層 (12)可依使用者的實際需求,依照一般自組單分子層之建置方式進行,由此提供如硫氫基 (SH)、胺基 (NH2)、醛基 (CHO)、羧基 (COOH)以及生物素 (Biotin)等不同的官能基或分子,以便鍵結或吸附待測物質的配位體或探針 (Probe) (14)。

上述待測物質的配位體或探針 (Probe) (14)可為抗原、抗體、酵素、激素、受體或核酸等物質,藉由偵測這些物質與相對的待測物間之反應,即可偵測待測物之濃度以及該反應的動力學變化。此外,本發明可進行大量平行篩檢,並可與生物晶片技術配合,建立新藥篩選平台。





# 五、發明說明 (11)



#### 圖式簡單說明

第一圖:本發明高靈敏度表面電漿共振感測器之示意圖。

第二圖:本發明高靈敏度表面電漿共振感測器之另一示意

圖。

第三圖:金屬奈米顆粒層之強化拉曼散射光譜。

第四圖:不同膜層結構的表面電漿感測器光譜曲線之比

較。

第五圖:本發明與習知表面電漿共振感測器測定氣體之比

較。

第六圖:利用本發明之膜層結構建置生物感測器之示意

圖。



- 1. 一種表面電漿共振感測器,其係至少包含
- 一入射光源;
- 一稜鏡;
- 一建置於該稜鏡表面之金屬層;
- 一建置於該金屬層表面之金屬奈米顆粒層;以及
- 至少一偵測反射光之光偵測器。
- 2. 如申請專利範圍第 1項所述之表面電漿共振感測器,其中進一步包含建置於該金屬奈米顆粒層表面之介電物質層。
- 3. 如申請專利範圍第 1項所述之表面電漿共振感測器,其中該入射光源為一組半導體雷射陣列,用以同時發出多束雷射光束;且進一步包含:

至少一偏極片;

以及至少一半波片;

其中該偏極片及該半波片係用來調整該雷射光束之偏振性分量。

- 4. 如申請專利範圍第 1項所述之表面電漿共振感測器,其進一步包含一光波的分光稜鏡,其可將該反射光分為偏振性之 TM及 TE光波。
- 5. 如申請專利範圍第1項所述之表面電漿共振感測器,其



中該金屬層至少包含金或銀其中之一。

- 6. 如申請專利範圍第 1項所述之表面電漿共振感測器,其中該金屬層厚度約為 50奈米左右。
- 7. 如申請專利範圍第 1項所述之表面電漿共振感測器,其中該金屬奈米顆粒層至少包含金、銀或白金之奈米顆粒其中之一。
- 8. 如申請專利範圍第7項所述之表面電漿共振感測器,其中該金屬奈米顆粒層至少包含聚甲基丙烯酸甲酯
  (Polymethyl Methacrylate, PMMA)或二氧化矽其中之
- 9. 如申請專利範圍第 1項所述之表面電漿共振感測器,其中該金屬奈米顆粒層之奈米顆粒大小約為 1-50奈米。
- 10. 如申請專利範圍第1項所述之表面電漿共振感測器,其中該金屬奈米顆粒層厚度為約為1-50奈米。
- 11. 如申請專利範圍第1項所述之表面電漿共振感測器,其中該金屬奈米顆粒層之建置方式為共濺鍍鍍膜。



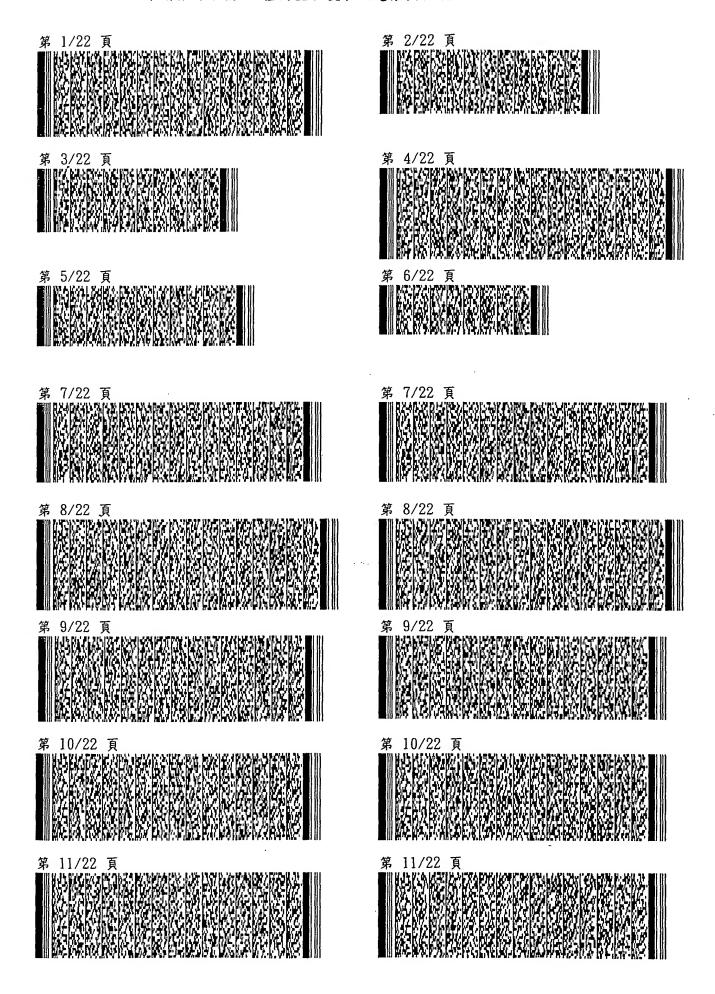
- 12. 如申請專利範圍第 1項所述之表面電漿共振感測器, 其進一步包含一相鄰於該金屬奈米顆粒層之自組單分子層 (Self Assembled Monolayer, SAM)。
- 13. 如申請專利範圍第12項所述之表面電漿共振感測器, 其中該自組單分子層至少包含硫氫基(SH)、胺基(NH2)、 醛基(CHO)、羧基(COOH)以及生物素(Biotin)等官能基或 分子其中之一。
- 14. 一種利用如申請專利範圍第1項所述之表面電漿共振感測器測定物質性質之方法,其至少包含以下步驟:
- (a)構成一如申請專利範圍第 1項所述之表面電漿共振感測器;
- (b)製備一建置於該金屬奈米顆粒層表面之自組單分子層;
- (c)製備一可與待測物質反應或結合並可固定於該自組單分子層之檢測層;以及
- (d)使該待測物質與該檢測層接觸。
- 15. 一種利用如申請專利範圍第 3項所述之表面電漿共振感測器測定物質性質之方法,其至少包含以下步驟:
- (a)構成一如申請專利範圍第 3項所述之表面電漿共振感測器;
- (b)製備一建置於該金屬奈米顆粒層表面之自組單分子

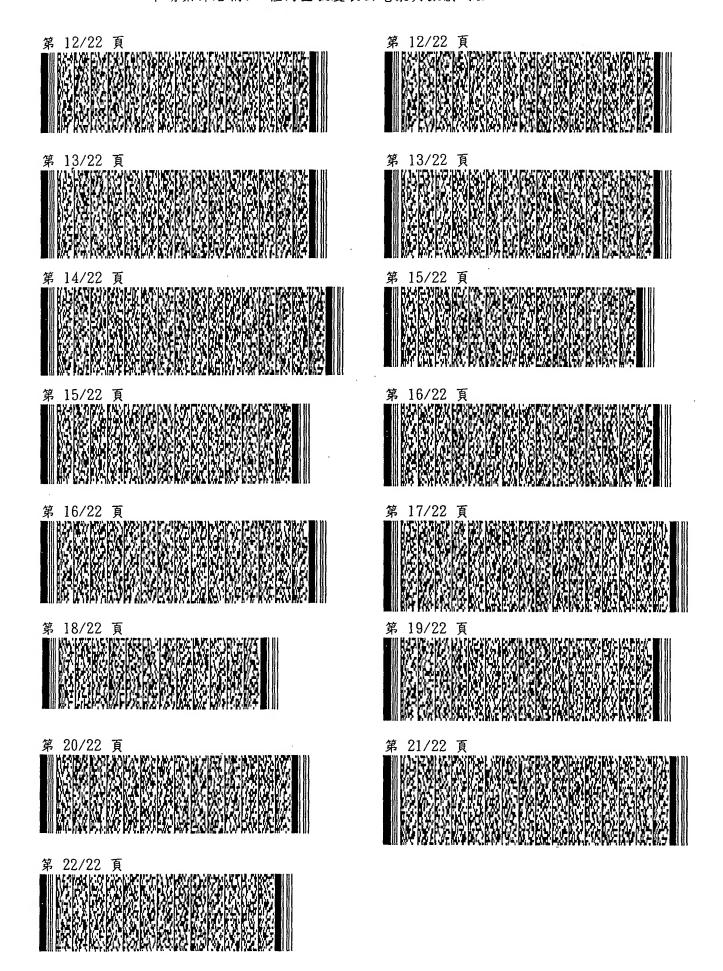


### 層;

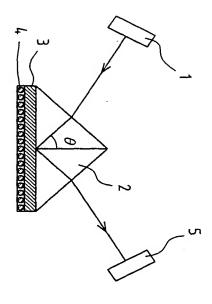
- (c)製備一可與待測物質反應或結合並可固定於該自組單分子層之檢測層;以及
- (d)使該待測物質與該檢測層接觸。
- 16. 一種利用如申請專利範圍第 4項所述之表面電漿共振感測器測定物質性質之方法,其至少包含以下步驟:
- (a)構成一如申請專利範圍第 4項所述之表面電漿共振感測器;
- (b)製備一建置於該金屬奈米顆粒層表面之自組單分子層;
- (c)製備一可與待測物質反應或結合並可固定於該自組單分子層之檢測層;以及
- (d)使該待測物質與該檢測層接觸。





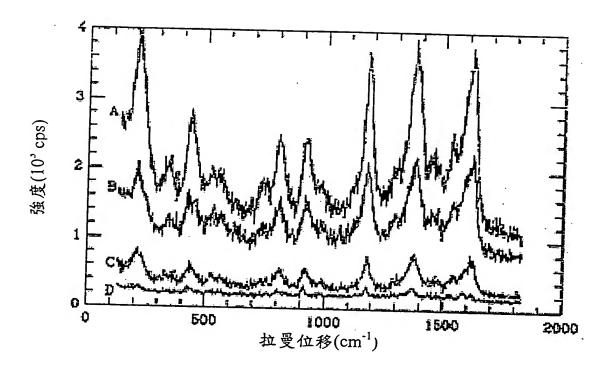


一部一圖

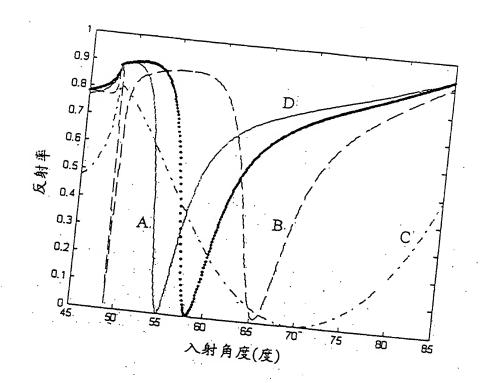


留一部

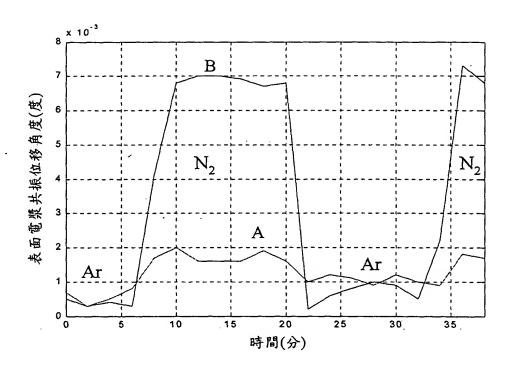
.



第三圖



第四圖



第五圖

第六圖

282.

X ...